

فراوانی بروز همزمان زخم آفت مینور در مخاط دهان و عفونت روده‌ای ژیا ردیا

دکتر غلامرضا جهانشاهی

دانشیار گروه آسیب‌شناسی دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان

دکتر حامد دقاق زاده

استادیار گروه داخلی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان

دکتر گلاره وهابی

دندانپزشک

چکیده

اسئوماتیت آفتی (RAS) که به صورت زخم‌های دردناک و اغلب عود کننده در مخاط دهان ظاهر می‌گردد. ضایعه‌ای ایدیوپاتیک در نظر گرفته شده است لیکن پیشنهاد می‌شود که یکی از عوامل زمینه ساز احتمالی بروز آن، ممکن است سوء جذب ثانویه ناشی از انگل ژیا ردیالامبیا باشد. ژیا ردیالامبیا از عوامل عفونت روده‌ی کوچک انسان است و اغلب بدون علائم بالینی است، همچنین دفع کیست‌های انگل بصورت آسیمپتوماتیک نیز شایع می‌باشد. با توجه به فراوانی آفت و همچنین عفونت ژیا ردیا در اصفهان، بر آن شدیم تا ارتباط بین این دو را مورد بررسی قرار دهیم. بنابراین با انتخاب ۸۰ بیمار آفتی و ۸۰ نفر گروه کنترل، و انجام سه نوبت آزمایش نمونه‌ی مدفوع برای هر یک از این دو گروه، همزمانی آفت و ژیا ردیا را بررسی کردیم. با توجه به برآوردهای آماری آزمون X^2 اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه (بیماران آفتی و گروه کنترل) وجود نداشت، اما بدلیل حساسیت کم آزمایش به کار رفته و همچنین حجم کم نمونه‌ها، توصیه می‌کنیم که این نوع مطالعات با تعداد افراد بیشتر و در صورت امکان همراه بودن با آزمایشات تکمیلی خون ادامه یابند.

علت بروز واقعی استئوماتیت آفتی عودکننده Recurrent Aphthous stomatitis (RAS) شناخته است، درباره‌ی اتیولوژی آن فرضیه‌ها و عوامل متعددی مورد بحث قرار گرفته‌اند، چنین به نظر می‌رسد که احتمالاً معلول چندین مکانیسم مختلف است. از جمله عللی که برای پیدایش آن بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند، عوامل ویروسی می‌باشند و در این رابطه هر پس سیمپلکس، واریسلزوستر، ویروس ابشتاین بار و تعداد دیگر ویروس‌ها مورد توجه و مطالعه قرار گرفته‌اند^(۱-۳). در مورد نقش باکتری‌ها از جمله استرپتوکوک سانگونیس 2A نیز مطالعاتی صورت گرفته است عوامل ژنتیک و رابطه آن با HLA^(۵) و همچنین نقص اتوایمیونیتی موضعی^(۶) و تأثیر تروما و کمبودهای تغذیه‌ای از جمله کمبود آهن، ویتامین B12 و اسید فولیک^(۷) از دیگر مسائل مورد مطالعه در این رابطه می‌باشند و بالاخره اینکه نقش استرس‌های عاطفی و روحی^(۸) تحولات آندوکرینی و عوامل آلرژیک و حتی تأثیر استفاده از دخانیات^(۹) نیز تحت بررسی قرار گرفته‌اند.

اما یکی از عوامل احتمالی زمینه‌ساز در پیدایش زخم‌های آفتی مینور در مخاط دهان سوء جذب است که شاید ثانویه به عفونت‌های انگلی روده، از جمله ژیاوردیوزیس باشد^(۱۰).

ژیاوردیوزیس آلودگی قسمت بالای روده‌ی کوچک انسان می‌باشد که عامل ایجاد کننده آن تک یاخته‌ای بنام Giardia Lamblia است. این انگل می‌تواند باعث سوء جذب، ضعف بدنی میزبان، کاهش وزن، اختلال در رشد، به ویژه در کودکان شود^(۱۱).

در کشورهای در حال توسعه این بیماری یکی از مهمترین مسائل بهداشتی است. افزایش جمعیت و کمبود امکانات بهداشتی، انتشار انگل را تسهیل نموده و آلودگی با این تک یاخته را از اهمیت خاصی برخوردار می‌کند. دفع انگل از طریق مدفوع و بیشتر به صورت شکل کیستیک و کمتر

بصورت شکل فعال تک یاخته‌ای است^(۱۲ و ۱۳). در روشهای معمولی آزمایش مدفوع، با توجه به دفع متناوب، انگل در ۱۰ تا ۵۰ درصد موارد تشخیص داده نمی‌شود و از آن جا که تعدادی از مبتلایان بدون علائم بالینی هستند، لذا چنین افرادی به راحتی می‌توانند با دفع کیست، بیماری را در محیط غیر بهداشتی منتشر نمایند.

تشخیص معمولاً با دیدن کیست مدفوع به صورت میکروسکوپی، همچنین با تشخیص میکروارگانیزم در نمونه‌های آسپیره یا بیوپسی از ژژونوم می‌باشد^(۳). تحقیقات انجام شده طی دهه‌ی اخیر، نشان دهنده‌ی میزان آلودگی بالایی در منطقه‌ی اصفهان است.

چنانچه ربعی در تحقیقی در سال ۱۳۶۸ طی بررسی از آزمایش مدفوع ۲۰۰۰ نفر مراجعه کننده به یک آزمایشگاه خصوصی شهر اصفهان میزان آلودگی را ۸۵/۲۵ درصد ذکر نمود و در همین تحقیق میزان کلی آلودگی ساکنین اصفهان ۲۳/۲۲ درصد گزارش شده است^(۱۴).

بیماران مبتلا به ژیاوردیا، دارای کاهش سطح مخاطی روده‌ای بیشتری در مقایسه با افراد کنترل هستند و همچنین در جاتی از این آنورمالیتی با نشانه‌هایی از سوء جذب مرتبط است. بعلاوه نشان داده شده است که اندازه‌های سطح مخاط به طور قابل ملاحظه‌ای به بعد از درمان در بیماران دچار سوء جذب افزایش یافته است^(۱۵).

از آن جا که در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد از جمعیت جهان دچار یکی از اشکال آفت هستند^(۱۶) و در عین حال شایعترین شکل بیماری آفت مینور میباشد و با توجه به این نکته که بررسی‌های کلینیکی مقطعی، Prevalence واقعی را کمتر از آنچه که هست نشان می‌دهند، زیرا ضایعات فعال ممکن است در زمان معاینه وجود نداشته باشند و گرفتن تاریخچه نیز در همه موارد تشخیص قطعی را در اختیار محقق قرار نمی‌دهد. از اینرو بر آن شدیم که با توجه به این دو بیماری نسبتاً شایع، در قالب

یک مطالعه، مقدماتی پاسخی برای این سؤال بیابیم، که چند درصد از کسانی که دچار زخم‌های آفتی مینور هستند به طور همزمان عفونت روده‌ای ژیا‌ردیا را نیز نشان می‌دهند؟

مواد و روش تحقیق

در این مطالعه روش نمونه‌گیری بر اساس انتخاب دو گروه Case و Control انجام شد. با توجه به فراوانی ۲۳ درصد عفونت ژیا‌ردیایی در شهر اصفهان^(۱۴) و همچنین فراوانی ۲۰ درصد آفت مینور^(۱۶) حجم نمونه به صورت زیر محاسبه شد.

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha} + Z_{\beta}]^2 [P_1(1-P_1) + (1-P_2)]}{d^2}$$

$\alpha = 0.05$ خطای نوع اول
 $\beta = 0.10$ خطای نوع دوم
 $d = 0.2$

$$n = \frac{[1.96 + 1.28]^2 [0.3 \times 0.7 + 0.1 \times 0.9]}{(0.2)^2} = \frac{10.5 \times 0.30}{0.04} = 80$$

بنابراین با توجه به برآوردهای آماری و با احتساب دقت ۲ درصد، حداقل ۸۰ نفر در دو گروه انتخاب شدند.

نوع نمونه‌گیری بصورت Convenience (آسان) بود که از بین تمام مراجعه‌کنندگان با علامت آفت و افراد سالم بدون آفت (برای کنترل) انتخاب شدند. نمونه‌های مورد نظر از بیماران مراجعه‌کننده به بخش تشخیص بیماری‌ها در دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان و همچنین چندین کلینیک دندانپزشکی واقع در سطح شهر، انتخاب شدند. برای هر یک از بیماران، پرسشنامه‌ای نیز تکمیل گردید. هر دو گروه طوری انتخاب شدند که از نظر شرایط مختلف از جمله ترکیب سنی و جنسی در حد امکان یکسان باشند. سپس هر دو گروه مورد مطالعه به بخش انگل‌شناسی بیمارستان خورشید اصفهان ارجاع شدند تا تحت آزمایش سه نوبتی مدفوع قرار گیرند. حساسیت آزمایش

(Formol ether concentration) بالاتر از ۸۰ درصد می‌باشد و روش آماری تجزیه و تحلیل یافته‌ها، از طریق آزمون X^2 بوده است.

مطالعات شخصی و نتایج

از ۸۰ نفر گروه کنترل که بدون داشتن سابقه زخم‌های آفتی بودند، ۸ نفر عفونت ژیا‌ردیایی داشتند و ۷۲ نفر، بدون عفونت ژیا‌ردیا بودند. از ۸۰ نفر بیماران آفتی، ۱۲ نفر عفونت ژیا‌ردیایی داشتند و ۶۸ نفر ژیا‌ردیا را نشان نمی‌دادند.

با توجه به آزمون X^2 (کای اسکور):

مقدار آن ۰/۸۱۵۴ محاسبه شد و با توجه به درجه آزادی = ۱ و محاسبات آماری، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. البته این قضاوت با دقت ۰/۰۵ و حداکثر خطای ۰/۰۵ انجام گرفته است که این بدان معنی است که با نمونه‌های بزرگتر می‌توان اختلاف‌های کوچکتر را اندازه گرفت. از نظر سایل انگل‌های روده‌ای که بطور تصادفی تشخیص داده شدند:

- در گروه کنترل ۱ نفر تریکوموناس همولیس داشت در حالی که در بیماران آفتی هیچیک این انگل را نشان ندادند. در گروه کنترل ۶ نفر ایشیر شیانانا و در بیماران آفتی ۱ نفر این انگل را نشان داد.
- در بیماران آفتی ۴۸ نفر زن و ۳۲ نفر مرد بودند که کمترین سن در آنها ۲۰ سال و بیشترین سن ۶۰ سال بود. ۲۸ بیمار از ۸۰ بیمار، وجود استرس‌ها و هیجان‌ات روحی و روانی، قبل از پیدایش زخم رامثبت ذکر نمودند.
- ۲۴ بیمار از ۸۰ بیمار، ایجاد آفت را در سایر افراد فامیل ذکر می‌کردند.

- ۵ بیمار عادت خاص دهانی رامشیت ذکر کردند که این عادت شامل Cheek biting، Cleanchin بود.
- ۱۰ بیمار از ۸۰ بیمار سوزش و التهاب معده را عنوان می‌کرد و ۱۰ بیمار نیز سابقه‌ی حساسیت و آلرژی داشتند.
- از این ۱۰ بیمار حساسیت غذایی و ۴ نفر حساسیت دارویی را مثبت ذکر نمودند که ۱ نفر حساسیت غذایی و دارویی را با هم داشت. همچنین ۱ نفر آسم و ۲ نفر حساسیت به گرده گیاهان را عنوان می‌نمودند.

بحث

آنچه که در مطالعه‌ی حاضر در کانون توجه قرار داشت وجود همزمان عفون ژياردیوز و آفت وبه عبارتی تظاهر عفونت ژياردیوز به صورت سوء جذب و در نهایت پیدایش RAS بود. در این رابطه ابتدا در انتخاب بیماران آفتی، عواملی مثل سندروم بهجت اختلال غدد اندوکراین و سایر عوامل مخدوش کننده را در پرسشنامه مربوط به بیماران قرار دادیم و در صورت پاسخ مثبت به هر یک از این موارد بیمار مذکور از مطالعه، حذف می‌شد. زیرا هر یک از این عوامل فوق در ایجاد آفت سهم قابل توجهی دارند البته لازم به تذکر است که در اینجا صرفاً به گفته‌ی بیمار اکتفا می‌شد و بدلیل پائین نگاهداشتن هزینه‌ها امکان انجام سایر مطالعات بالینی و پاراکلینیکی فراهم نبود. در بررسی‌های مختلف ارتباط بین کاهش ویتامین B12 اسید فولیک و آهن سرم و کاهش ظرفیت باند آهن در مقابل افزایش بروز آفت گزارش شده است طبق بررسی‌های ارائه شده تعدادی از بیماران مبتلا به آفت کمبودهای تغذیه ای را نشان می‌دهند.

در همین گزارش طی بررسی که در خصوص کمبود آهن اسید فولیک آهن عنصر روی و B12 صورت گرفت، مشاهده شد که در گروه بیماران مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه، این کمبودها حدود ۲ برابر شایعتر از گروه کنترل میباشد و بیش از ۲۰

درصد از بیماران مبتلا RAS کمبود هماتینیک اسدی را داشته اند.

ضمناً در بعضی از تحقیقات احتمال داده می‌شود که اختلالات مخاطی روده کوچک بیماران آفتی از طریق کاهش جذب می‌تواند باعث نقصان عناصر خون ساز بشود^(۷).

کمبودهای خونی در بیماران مبتلا RAS ممکن است به اینورمالیتی روده‌ی کوچک که شامل بیماری سلیلیاک (gluten sensitive entropathy) است، مربوط باشد هر چند که این بیماری ممکن است هیچگاه نشانه‌های بالینی بیماری روده‌ای را نداشته باشند.

در ضمن یکی از عوامل زمینه‌ساز احتمالی دیگر در ایجاد آفت سوء جذب ثانویه ناشی از عفونت‌های انگلی از جمله ژياردیاز شناخته شده است^(۱۰).

اغلب سندرم‌های سوء جذب ملایم و یا حتی بدون نشانه هستند اما قادرند کمبود تغذیه‌ای اسید فولیک، ویتامین B12 و آهن را بوجود آورند که همه‌ی این‌ها می‌توانند زمینه‌ساز بروز زخم‌های آفتی مزمن عود کننده باشند^(۱۷).

محل استقرار این انگل در سطوح پرزدار بافت پوششی روده‌ی کوچک است که با پوشاندن پرزها (Villi) ایجاد نارسائی در هضم و جذب می‌نماید که نتیجه‌ی آن سوء جذب میباشد.

از طرفی تجمع انگل‌ها در سطوح پرزدار نیز ممکن است در جذب چربی‌ها نیز، اختلال ایجاد نماید. به این ترتیب ویتامین‌ها محلول در چربی نیز جذب نمی‌شوند، همچنین جذب ویتامین‌های B12 و اسید فولیک، نیز کاهش می‌یابند^(۱۸). بنابراین شاید وجود عفونت ژياردیاز با ایجاد سوء جذب، بتواند عامل زمینه‌ساز آفت باشد. در مطالعه‌ی حاضر، با انتخاب بیماران آفتی و گروه کنترل احتمال وجود چنین ارتباطی را مورد بررسی قرار دادیم. از آنجایی که در بیماران آفتی، برخی اشکال کمبودهای خونی یا نشانه‌های سوء جذب دیده می‌شود، توصیه شده

است که تمام بیماران باید آزمایشات خونب مربوطه را انجام دهند.

برای تشخیص ژیرادیا پیشنهاد شده است بیوپسی ژژونال یک روش تحقیقی مناسب است. هر چند ریاردیالامبلیا توسط آزمایش میکروسکوپی مدفوع نیز قابل تشخیص است^(۱۹).

در این مطالعه که با انتخاب ۸۰ بیمار آفتی و ۸۰ نفر گروه کنترل انجام شد، ۱۲ نفر از ۸۰ بیمار آفتی عفونت ژیرادیایی داشتند در حالی که از ۸۰ نفر گروه کنترل، ۸ نفر به عفونت ژیرادیایی مبتلا بودند.

بر طبق کنترل قوانین آماری و آزمون X (کای اسکور) اختلاف معنی داری بین این دو گروه وجود نداشت. اما توجه به این نکته لازم است که حساسیت سه مرتبه آزمایش مدفوع نسبتاً کم و موارد منفی و کاذب حتی تا ۵۰ درصد نیز گزارش شده است، در ضمن ممکن است شخص دارای علایم بیماری باشد ولی به مرحله‌ی آشکار سازی انگل در مدفوع نرسیده باشد که در این صورت مدفوع در این فاصله زمانی ارزش تشخیصی نداشته باشد^(۲۰) و از طرفی بیوپسی از ژژنوم روش نسبتاً مهاجم و گرانی محسوب می‌شود بویژه انجام آن در افراد گروه کنترل تقریباً غیر ممکن و حتی غیر اخلاقی است.

بنابراین عدم مشاهده‌ی اختلاف معنی دار بین دو گروه مورد مطالعه نه تنها ممکن است به خاطر کم بودن حجم نمونه باشد بلکه حساسیت نسبتاً کم روش تشخیصی به کار رفته نیز عامل دیگری است که احتمالاً در عدم وجود اختلاف معنی دار دخالت دارد.

مسلماً با افزایش حجم نمونه می‌توان این نقص را تا حدود زیادی برطرف نمود.

از دیگر نقاط ضعف این مطالعه عدم انجام آزمایش خون برای بیماران بود که این خود هم بدلیل مشکلات بودجه‌ای و هم به علت فقدان روش‌های آزمایشگاهی دقیق و قابل دسترسی برای اندازه‌گیری سطح ویتامین‌ها و غیره می‌باشد.

به هر حال پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و در صورت امکان انجام آزمایشات خون، این نقصه جبران گردد، در نهایت این که فقدان وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نمی‌تواند وجود ارتباط را به کلی منتفی سازد.

از این رو توصیه می‌شود که در مواجهه با بیماران دچار زخم‌های آفتی مزمن آزمایش‌های خون و مدفوع در پروتکل درمانی بیمار گنجانده شود. شاید بتوان چنین انتظار داشت که در صورت اثبات وجود رابطه بین این دو عامل، با درمان ژیرادیازیس شاهد بهبودی مشخص در شدت و بروز زخم‌های آفتی عود کننده‌ی دهان نیز باشیم.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصله پروژه‌ای است که از محل اعتبارات معاونت محترم امور پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به اجرا درآمده است و بدین وسیله مراتب سپاس و تقدیر را به حضورشان تقدیم می‌نمایم. همچنین از افرادی که با همکاری خود موجبات اجرای این تحقیق را فراهم نموده‌اند تشکر می‌شود.

Abstract:

Synchronous manifestation of minor aphthous ulceration and Giardiasis

* Jahanshahi Gh. DDS, MS.

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) which appears as painful recurrent ulcers in oral mucosa, usually considered as an idiopathic lesion. But there are some studies suggesting a probable malabsorption background, secondary to Giardiasis. This disease may manifest as an asymptomatic infection of small bowel with voiding of parasites in cystic form. Since both RAS and Giardiasis are common in Isfahan, so we decided to design a case-control study for evaluating probable relationship. Stool analysis were taken three times for each person in two groups (80 case & 80 control). Unfortunately insufficient number of sample size and low sensitivity of stool analysis couldn't reveal any statistical relationship. Nevertheless we suggest continuing of such studies with greater number of cases and supplementary laboratory procedures.

- 1- Jonathan A. shipro, Ann Arbor, Mich. Recurrent Aphthous stomatitis. oral surg, oral Pathol, oral Med: 1996;81:141-7.
- 2- F. Ghodratnama, M.P. Riggio and D. wray search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. J. oral Pathol. 1997; 26:192-7.
- 3- Studd M, MC cance Dj, lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrom and patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microb. 1991; 34(1): 39-43.
- 4- Roys. Rogers III, M.D. Recurrent Aphthous stomatitis: Clinical characteristics and Evidence for an Immunopathogenesis. Journal of Investigative Dermatology, 1977; 69:499-509.
- 5- Sun A, chu Ct, Mechanisim of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous uleers. Clini Immunopathol. 1991; 60(1): 83-92.
- 6- Scullyc, Porter SR; Recurrent aphthous stomatitis current concepts of etiology pathogenesis and management. J. oral Pathol. Med, 1984; 18: 21-27.
- 7- Nolan A. MC Intosh WB, Allan BF, Lamey Pj. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. J. oral Pathol. Med. 1991; 20(8): 389-91.
- 8- Pedercen psycholog stress and recurrent aphthous unceration. J. oral pathol. 1989;20:473-5.
- 9- Nolan A, Lamey pj, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensivity. J. oral Pathol. 1991; 20:473-5.
- 10- Grant, MB, Harington, MD, and S.C.Harris, MA, MB Aphthous unceration as a Presentation of giardia lamblia infection. Br Dent j. 1989; 166:457.
- 11- Laszlo Endr. Recurrent aphthous unceration with zinc deficiuency and cellular Immune deficiency. oral surg, oral Med, oral Pathol. 1991; 72:559-61.
- 12- Porter. j. D. Halina, P.P Agazzoni and others. Giardia transmission in a swimming Pool. AJPH. June. 1988; 78(6): 659-662.
- 13- Rosoff. j.D, and Henry H.stibs. Isolation and identifcation of a Giardia lamblia specofoc stool antigen (G.S.A 65) useful in diagnosis of giardiasis. J of clinical microbiology. May. 1986; 23(5): 905-10.
- ۱۴- هفته‌ص، بررسی و فوسور ژیا ریا در بیماران پر خطر بیمارستان امین (بخش اطفال) پایان نامه پزشکی عمومی، ۱۳۷۳، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- ۱۳۷۶.
- 15- Mechanism of malabsorption in giardiasis: A study of flora and Bile salt deconjugation in upper jejunum. Gut. 1977; 18: 176-181.
- ۱۶- جعفریان- م، غلیانی- پ: بررسی میزان شیوع آفت در شهر اصفهان- پایان نامه دکترای دندانپزشکی- ۵۷۲، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- ۱۳۷۶.
- 17- Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children: Int j pediatric Dent 1992;2:1-10.
- 18- Jones, E.G, and william Brown. serumed intestinal fluid immunoglobulins in patients with Giardiasis. JADA jun 1991; 122:148-53.
- 19- Fleck. S. L, Susan. E. Hames and David. C. Waehurst. Detection of Giardia in human jejunum by the immuno peroxidase method. The Journal of Royal society of tropical medicine and Hygiene. 1989;79:110-113.
- 20- Nash, Theodore. E. and others. Experimental human infections with Giardia lamblia. The journal of infectious diseases. Dec. 1987; 156(6): 974-84.